1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brintellix 5 mg tabletki powlekane
Brintellix 10 mg tabletki powlekane
Brintellix 15 mg tabletki powlekane
Brintellix 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Brintellix 5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera wortioksetyny bromowodorek odpowiadający 5 mg wortioksetyny (vortioxetinum).

Brintellix 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera wortioksetyny bromowodorek odpowiadający 10 mg wortioksetyny (vortioxetinum).

Brintellix 15 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera wortioksetyny bromowodorek odpowiadający 15 mg wortioksetyny (vortioxetinum).

Brintellix 20 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera wortioksetyny bromowodorek odpowiadający 20 mg wortioksetyny (vortioxetinum).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Brintellix 5 mg tabletki powlekane
Różowa tabletka powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem “TL” wytłoczonym po jednej stronie i “5” po drugiej stronie tabletki.

Brintellix 10 mg tabletki powlekane
Żółta tabletka powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem „TL” wytłoczonym po jednej stronie i „10” po drugiej stronie tabletki.

Brintellix 15 mg tabletki powlekane
Pomarańczowa tabletka powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem „TL” wytłoczonym po jednej stronie i „15” po drugiej stronie tabletki.

Brintellix 20 mg tabletki powlekane
Czerwona tabletka powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem „TL” wytłoczonym po jednej stronie i „20” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brintellix jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początkowa, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix wynosi 10 mg wortioksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat.

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę.

Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej.

Przerwanie leczenia

Pacjenci leczeni wortioksetyną mogą przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego w sposób nagły, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku ≥65 lat należy zawsze stosować, jako dawkę początkową, najmniejszą skuteczną dawkę - 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, ze względu na ograniczone dane dla tej grupy chorych (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450
W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) (patrz punkt 4.5).

Induktory cytochromu P450
W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć dostosowanie dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony induktor cytochromu P450 o szerokim zakresie działania (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina) (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brintellix u dzieci w wieku od 7 do 11 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 4.4). Produktu leczniczego Brintellix nie należy stosować u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (MDD), ze względu na brak wykazanej skuteczności jego stosowania (patrz punkt 5.1). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Brintellix u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat opisano w punkcie 4.4, 4.8 i 5.1.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od czynności nerek ani wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Brintellix jest przeznaczony do podawania doustnego.
Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub selektywnych inhibitorów MAO-A (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Brintellix nie jest zalecany w leczeniu depresji u dzieci w wieku od 7 do 11 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wortioksetyny nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej. Produktu leczniczego Brintellix nie należy stosować u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (MDD), ze względu na brak wykazanej skuteczności jego stosowania (patrz punkt 5.1). Ogólnie rzecz biorąc, profil działań niepożądanych wortioksetyny u młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem częstszych u młodzieży niż u osób dorosłych przypadków bólów brzucha i myśli samobójczych (patrz punkt 4.8 i 5.1). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze, gniew) obserwowano częściej niż u pacjentów leczonych placebo.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać na wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

U pacjentów ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjentów ze znacznie nasilonymi myślami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych jest większe i dlatego powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia. Meta-analiza kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych po podaniu leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo, gdy pacjent jest w wieku poniżej 25 lat.

Podczas leczenia, a zwłaszcza na wczesnym jego etapie i po zmianach dawki, należy zapewnić ścisły nadzór nad pacjentami, a szczególnie z grupy dużego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian zachowania oraz o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną natychmiast po wystąpieniu tych objawów.

Napady drgawkowe

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie wortioksetyną u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z niestabilną padaczką (patrz punkt 4.5). Leczenie należy zawsze przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe lub jeśli wzrośnie częstość ich występowania.

Zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Po zastosowaniu wortioksetyny może wystąpić zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), choroby potencjalnie zagrażające życiu. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta podczas jednoczesnego stosowania serotoninergicznych substancji czynnych (w tym opioidów i tryptanów), produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny (w tym inhibitorów MAO), leków przeciwpsychotycznych i innych antagonistów dopaminy. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SS lub NMS (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawami zespołu serotoninowego są zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu wegetatywnego (np. częstoskurcz, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji) i (lub) objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Jeśli objawy te wystąpią, leczenie wortioksetyną należy natychmiast przerwać i rozpocząć leczenie objawowe.

Mania/łagodny stan maniakalny

Wortioksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z manią/łagodnymi stanami maniakalnymi w wywiadzie, a w razie wejścia pacjenta w fazę maniakalną leczenie należy przerwać.

Agresja/pobudzenie

Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi, w tym wortioksetyną, mogą również odczuwać agresję, złość, pobudzenie i drażliwość. Stan pacjentów i przebieg choroby należy ściśle monitorować. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia się do lekarza w, jeśli wystąpią lub nasilą się zachowania z agresją/pobudzeniem.

Krwawienia

Po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym, w tym wortioksetyny, rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń krwawienia, takich jak krwawe wylewy podskórne, plamica i inne zdarzenia krwotoczne, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko krwotoku poporodowego, ryzyko takie może występować również w podczas stosowania worytoksetyny (patrz punkt 4.6). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe i (lub) produkty lecznicze o znanym działaniu na czynność płytek krwi [np. atypowe leki antypsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA)] (patrz punkt 4.5) oraz u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień/zaburzeń krwawienia.

Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (SIADH), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym (inhibitorów SSR, inhibitorów SNR). Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię. Należy rozważyć przerwanie stosowania wortioksetyny u pacjentów z objawami hiponatremii i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Jaskra

Zgłaszano rozszerzenie źrenic w powiązaniu z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych, w tym wortioksetyny. To działanie rozszerzające źrenicę może spowodować zwężenie kąta przesączania, co z kolei może skutkować wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Zaleca się ostrożność przy przepisywaniu wortioksetyny pacjentom z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub obarczonych ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresji są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny podawanymi raz na dobę (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Biorąc pod uwagę, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należą do wrażliwej populacji, a dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix w tych subpopulacjach są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów. (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Produkt Brintellix zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wortioksetyna podlega intensywnym przemianom w wątrobie, głównie przez oksydację katalizowaną przez CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na wortioksetynę

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO
Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, wortioksetyna jest przeciwwskazana we wszelkich skojarzeniach z nieodwracalnymi nieselektywnymi inhibitorami MAO. Nie wolno rozpoczynać leczenia wortioksetyną przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO. Stosowanie wortioksetyny należy przerwać na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)
Leczenie wortioksetyną w połączeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest konieczne, dodany produkt leczniczy należy podawać w minimalnej dawce, prowadząc ścisłe monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Odwracalny nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)
Leczenie skojarzone wortioksetyną i słabym odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO, takim jak antybiotyk linezolid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest konieczne, dodany produkt leczniczy należy podawać w minimalnej dawce, prowadząc ścisłe monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina, razagilina)
Chociaż po podaniu selektywnych inhibitorów MAO-B spodziewane ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego jest mniejsze, niż po podaniu inhibitorów MAO-A, połączenie wortioksetyny z nieodwracalnymi inhibitorami MAO-B, takimi jak selegilina lub razagilina, powinno się stosować z zachowaniem ostrożności. Konieczne jest ścisłe monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego, jeśli leki te są stosowane jednocześnie (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym np. opioidów (w tym tramadolu) oraz tryptanów (w tym sumatryptanu) może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca
Jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może powodować częstsze występowanie działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy
Leki przeciwdepresyjne o działaniu serotoninergicznym mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących obniżać próg drgawkowy [np. leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych, inhibitorów SSR, inhibitorów SNR), neuroleptyków (fenotiazyn, pochodnych tioksantenu i pochodnych butyrofenonu), meflochiny, bupropionu, tramadolu] (patrz punkt 4.4).

Elektrowstrząsy (ECT)
Brak doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem wortioksetyny i terapii elektrowstrząsami, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Inhibitory CYP2D6
Ekspozycja na wortioksetynę, wyrażona wartością pola pod krzywą (AUC), wzrosła 2,3-krotnie, gdy 44 zdrowym osobom przez 14 dni podawano wortioksetynę w dawce 10 mg/dobę jednocześnie z bupropionem (silnym inhibitorem CYP2D6 w dawce 150 mg dwa razy na dobę). Działania niepożądane były częstsze, gdy w leczeniu skojarzonym dodawano bupropionu do leczenia wortioksetyną, niż gdy wortioksetyna została dołączona do leczenia bupropionem. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dodany silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4 i inhibitory CYP2C9 i CYP2C19
Po dołączeniu wortioksetyny do schematu leczenia ketokonazolem w dawce 400 mg/dobę (inhibitor CYP3A4/5 i glikoproteiny P) trwającego 6 dni lub po dołączeniu wortioksetyny do 6-dniowego schematu leczenia flukonazolem w dawce 200 mg/dobę (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5) u zdrowych osób obserwowano odpowiednio 1,3-krotny i 1,5-krotny wzrost AUC wortioksetyny. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

U zdrowych osób nie obserwowano hamującego wpływu pojedynczej dawki 40 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetykę wortioksetyny po podaniu wielokrotnych dawek.

Interakcje u pacjentów ze słabym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6
Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itrakonazol, worikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, koniwaptan i wiele inhibitorów proteazy HIV) i inhibitorów CYP2C9 (takich jak flukonazol i amiodaron) osobom o słabym metabolizmie za pośrednictwem CYP2D6 (patrz punkt 5.2) nie było szczególnie badane, ale należy spodziewać się, że

poskutkuje to większym wzrostem ekspozycji na wortioksetynę u tych pacjentów w porównaniu z umiarkowanym wpływem opisanym wyżej. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli osobom o słabym metabolizmie przy użyciu CYP2D6 jednocześnie podawany jest silny inhibitor CYP3A4 lub CYP2C9.

Induktory cytochromu P450
Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg wortioksetyny po 10 dniach leczenia ryfampicyną w dawce 600 mg/dobę (induktor wielu izoenzymów CYP) prowadzonego u 14 zdrowych osób obserwowano zmniejszenie AUC wortioksetyny o 72%. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć dostosowanie dawkowania po dodaniu induktora wielu izoenzymów cytochromu P450 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny) do schematu leczenia wortioksetyną (patrz punkt 4.2).

Alkohol
Nie obserwowano, by pojedyncza dawka wortioksetyny wynosząca 20 mg lub 40 mg podawana z pojedynczą dawką etanolu (0,6 g/kg) osobom zdrowym miała wpływ na farmakokinetykę wortioksetyny lub powodowała istotne zaburzenia funkcji poznawczych, w stosunku do placebo,. Jednak podczas leczenia przeciwdepresyjnego nie zaleca się spożywania alkoholu.

Kwas acetylosalicylowy
Nie obserwowano wpływu wielokrotnych dawek kwasu acetylosalicylowego wynoszących 150 mg/dobę na farmakokinetykę po zastosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u osób zdrowych.

<u>Wpływ wortioksetyny na inne produkty lecznicze</u>

Przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe produkty lecznicze
Nie obserwowano istotnego wpływu, w porównaniu z placebo, na INR, wartości protrombiny lub stężenie R-warfaryny i S-warfaryny w osoczu po jednoczesnym stosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny i stałych dawek warfaryny u osób zdrowych. Nie obserwowano także znamiennego działania hamującego na agregację płytek krwi, w stosunku do placebo, ani na farmakokinetykę kwasu acetylosalicylowego czy kwasu salicylowego po jednoczesnym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg/dobę po leczeniu wielokrotnymi dawkami wortioksetyny u osób zdrowych. Jednak należy zachować ostrożność stosując wortioksetynę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi lub przeciwpłytkowymi z uwagi na potencjalny wzrost ryzyka krwawienia w wyniku interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substraty cytochromu P450
In vitro wortioksetyna nie wywierała istotnego wpływu hamującego ani pobudzającego na izoenzymy cytochromu P450 (patrz punkt 5.2).

Po podaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u osób zdrowych nie obserwowano hamującego wpływu wortioksetyny na następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etynyloestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfaryna), CYP1A2 (kofeina) lub CYP2D6 (dekstrometorfan).

Nie obserwowano interakcji farmakodynamicznych. Nie obserwowano istotnych zaburzeń funkcji poznawczych, w porównaniu z placebo, pod wpływem wortioksetyny, po jednoczesnym zastosowaniu z pojedynczą dawką diazepamu wynoszącą 10 mg. Nie odnotowano znaczącego, względem placebo, wpływu na stężenie hormonów płciowych po jednoczesnym zastosowaniu wortioksetyny ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym (30 μg etynyloestradiolu/150 μg lewonorgestrelu).

Lit, tryptofan

Podczas ekspozycji na lit w stanie stacjonarnym nie obserwowano klinicznie istotnych działań po jednoczesnym zastosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u zdrowych uczestników badania. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działań po jednoczesnym zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym z preparatami litu lub tryptofanem; dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wortioksetyny z tymi produktami leczniczymi.

Wpływ na wyniki badań przesiewowych moczu na obecność narkotyków
Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testów immunologicznych na obecność metadonu w moczu u pacjentów, którzy przyjmowali wortioksetynę. Należy zachować ostrożność przy interpretacji dodatnich wyników badań przesiewowych moczu, a także rozważyć potwierdzenie wyniku z zastosowaniem alternatywnej techniki analitycznej (np. metodami chromatograficznymi).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wortioksetyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Po zastosowaniu serotoninergicznych produktów leczniczych przez matkę w późnym okresie ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddechowych, sinica, bezdech, drgawki, niestabilna temperatura ciała, trudności w przyjmowaniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Objawy te mogły być spowodowane odstawieniem leku lub nadmiernym działaniem serotoninergicznym. W większości przypadków powikłania te występują bezpośrednio lub wkrótce (<24 godziny) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie inhibitorów SSR w ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Chociaż w żadnym z badań nie analizowano związku pomiędzy PPHN a leczeniem wortioksetyną, nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę mechanizm działania leku w tym zakresie (wzrost stężenia serotoniny).

Kobiety w ciąży mogą stosować produkt leczniczy Brintellix tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Dane obserwacyjne potwierdziły występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem. Choć nie prowadzono badań dotyczących związku między zastosowaniem leczenia worytoksetyną a występowaniem krwotoku poporodowego, jednak uwzględniając odpowiedni mechanizmu działania leku, stwierdzono, że ryzyko może występować (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie wortioksetyny/metabolitów wortioksetyny do mleka. Należy się spodziewać, że wortioksetyna będzie przenikać do mleka kobiecego (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Brintellix, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania płodności prowadzone na samcach i samicach szczura nie wykazały wpływu wortioksetyny na płodność, jakość nasienia ani zdolność parzenia się zwierząt (patrz punkt 5.3).
Doniesienia o pojedynczych przypadkach u ludzi, dotyczące produktów leczniczych z pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI), wykazały przemijający ich wpływ na jakość nasienia.
Dotychczas nie obserwowano wpływu wortioksetyny na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Brintellix nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zgłaszano jednak działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując maszyny, zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia wortioksetyną lub po zmianie dawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Lista jest oparta na informacjach z badań klinicznych i zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana*	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana*	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Często	Nietypowe sny
	Nieznana*	Bezsenność
	Nieznana*	Pobudzenie, agresja (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Nieznana*	Zespół serotoninowy Ból głowy
Zaburzenia oka	Rzadko	Rozszerzenie źrenic (co może prowadzić do ostrej jaskry wąskiego kąta przesączania — patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienienie twarzy
	Nieznana*	Krwawienia (w tym siniak, wybroczyna, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego lub pochwy)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, Zaparcie, Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, włącznie z uogólnionym świądem

		Nadmierne pocenie się
	Niezbyt często	Nocne poty
	Nieznana *	Obrzęk naczynioruchowy, Pokrzywka, Wysypka

*Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Nudności
Nudności były na ogół łagodne lub umiarkowane i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Działania były zazwyczaj przemijające i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku
Po zastosowaniu dawek ≥10 mg wortioksetyny raz na dobę odnotowano u pacjentów w wieku ≥65 lat częstsze przypadki wycofania się z udziału w badaniu.
Po zastosowaniu dawek wynoszących 20 mg wortioksetyny raz na dobę, częstość występowania nudności i zaparć była większa u pacjentów w wieku ≥65 lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku <65 lat (odpowiednio 27% i 4%) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia seksualne
W badaniach klinicznych zaburzenia seksualne oceniano za pomocą skali ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Dawki w wysokości od 5 do 15 mg nie wykazywały żadnych różnic względem placebo. Jednak stosowanie dawki 20 mg wortioksetyny było związane z nasileniem zaburzeń seksualnych (TESD) (patrz punkt 5.1).

Efekt klasy
Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują wzrost ryzyka złamań kości u osób otrzymujących produkt leczniczy należący do pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub TCA). Mechanizm występowania tego ryzyka jest nieznany i nie wiadomo, czy ryzyko to występuje również po zastosowaniu wortioksetyny.

Dzieci i młodzież
W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wortioksetynę podawano łącznie 308 nastoletnim pacjentom w wieku od 12 do 17 lat z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (MDD). Ogólnie rzecz biorąc, profil działań niepożądanych wortioksetyny u młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem częstszych u młodzieży niż u osób dorosłych przypadków związanych z bólem brzucha i myślami samobójczymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zażycie wortioksetyny w dawce z przedziału od 40 mg do 75 mg spowodowało nasilenie takich działań niepożądanych jak: nudności, ortostatyczne zawroty głowy, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, uogólniony świąd, senność i zaczerwienienie twarzy.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą głównie przedawkowywania wortioksetyny w dawkach do 80 mg. W większości przypadków nie zgłoszono żadnych objawów podmiotowych lub zgłoszono objawy łagodne. Najczęściej występującymi objawami były nudności i wymioty.

Doświadczenie z przedawkowaniem wortioksetyny powyżej 80 mg jest ograniczone. W następstwie dawkowania kilkakrotnie przekraczającego zakres dawek terapeutycznych zgłaszano przypadki napadów drgawkowych i zespołu serotoninowego.

Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i monitorowaniu istotnych parametrów. Zaleca się obserwację medyczną w specjalistycznych warunkach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki; Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX26

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania wortioksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotoninergicznych oraz zahamowaniem aktywności przenośnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT_3, 5-HT_7 i 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzekaźnictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutaminianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortioksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci obserwowaną pod wpływem wortioksetyny w badaniach na zwierzętach. Jednak dokładny udział poszczególnych docelowych miejsc jej działania w obserwowanym profilu farmakodynamicznym pozostaje niejasny i należy zachować ostrożność ekstrapolując wyniki uzyskane w badaniach na zwierzętach bezpośrednio na ludzi.

U ludzi przeprowadzono dwa badania z zastosowaniem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) i ligandów transportera 5-HT (^{11}C-MADAM lub ^{11}C-DASB), w celu ilościowego określenia stopnia zajęcia transportera 5-HT w mózgu po podaniu dawek różnej wielkości. Średnie zajęcie transportera 5-HT w jądrach szwu wyniosło około 50% po podaniu dawki 5 mg/dobę, 65% po podaniu dawki 10 mg/dobę i wzrosło do ponad 80% po podaniu dawki 20 mg/dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wortioksetyny były badane w programie klinicznym z udziałem ponad 6 700 pacjentów, z których ponad 3 700 było leczonych wortioksetyną w

krótkookresowych (≤12 tygodni) badaniach dotyczących ciężkiego zaburzenia depresyjnego (major depressive disorder, MDD). Przeprowadzono dwanaście podwójnie ślepych, 6/8-tygodniowych badań kontrolowanych placebo z zastosowaniem stałej dawki, w celu zbadania krótkoterminowej skuteczności wortioksetyny w MDD u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku). Skuteczność wortioksetyny wykazano w co najmniej jednej grupie dawkowania w 9 z 12 badań, stwierdzając przynajmniej 2-punktową różnicę względem placebo w Skali Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) lub łącznego wyniku w 24-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D_{24}). Skuteczność ta została także potwierdzona klinicznie przez odsetek pacjentów z odpowiedzią i remisją oraz przez uzyskanie lepszego wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Ogólnej Poprawy (CGI-I).
Skuteczność wortioksetyny wzrastała wraz ze wzrostem dawki.

Wynik uzyskany w poszczególnych badaniach został potwierdzony w meta-analizie (MMRM) średniej zmiany całkowitego wyniku MADRS w tygodniu 6/8 względem wartości wyjściowych, w krótkookresowych badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych. W tej meta-analizie całkowita średnia różnica względem placebo w analizowanych badaniach była statystycznie znamienna: -2,3 punkty (p=0,007), -3,6 punktów (p<0,001) oraz -4,6 punktów (p<0,001) odpowiednio dla dawek 5, 10 i 20 mg/dobę; dawka 15 mg/dobę nie została oddzielona od placebo w meta-analizie, ale średnia różnica względem placebo wyniosła -2,6 punktów. Skuteczność wortioksetyny potwierdza zbiorcza analiza pacjentów z odpowiedzią, w której odsetek osób z odpowiedzią na leczenie wahał się od 46% do 49% dla wortioksetyny w porównaniu z 34% dla placebo (p<0,01; analiza NRI).

Ponadto, wortioksetyna w zakresie dawek 5-20 mg/dobę wykazywała skuteczność wobec szerokiego wachlarza objawów depresji (ocenianych na podstawie poprawy we wszystkich wynikach poszczególnych punktów skali MADRS).
Skuteczność wortioksetyny w dawce 10 lub 20 mg/dobę wykazano ponadto w 12-tygodniowym, podwójnie ślepym, ze zmienną dawką badaniu porównawczym z agomelatyną podawaną w dawce 25 lub 50 mg/dobę pacjentom z MDD. Wortioksetyna była statystycznie znamiennie lepsza niż agomelatyna, co znalazło odzwierciedlenie w lepszym całkowitym wyniku w skali MADRS i zostało potwierdzone klinicznie poprzez odsetek pacjentów z odpowiedzią i pacjentów z remisją oraz poprawę w skali CGI-I.

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjenci z remisją po początkowym 12-tygodniowym okresie otwartego leczenia wortioksetyną byli losowo przydzielani do grupy leczenia wortioksetyną w dawce 5 lub 10 mg/dobę lub placebo. Pacjenci byli obserwowani pod kątem ewentualnych nawrotów choroby w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby przez co najmniej 24 tygodnie (24 do 64 tygodni). Wortioksetyna była lepsza (p=0,004) od placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli czasu do wystąpienia nawrotu MDD, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 2,0; tj. ryzyko nawrotu było dwukrotnie większe w grupie placebo niż w grupie wortioksetyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

W 8-tygodniowym, podwójnie ślepym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na depresję (≥65 lat, n=452, z których 156 stosowało wortioksetynę) wortioksetyna w dawce 5 mg/dobę miała przewagę nad placebo, co znalazło odzwierciedlenie w poprawie całkowitych wyników w skali MADRS i HAM-D_{24}. Działanie obserwowane po podaniu wortioksetyny dało 4,7-punktową różnicę względem placebo w całkowitym wyniku w skali MADRS w Tygodniu 8 (analiza MMRM).

Pacjenci z ciężką depresją lub z depresją i nasilonymi objawami lękowymi
U pacjentów z ciężką depresją (wyjściowy całkowity wynik w skali MADRS ≥30) oraz u pacjentów z depresją i nasilonymi objawami lękowymi (wyjściowy całkowity wynik HAM-A ≥20) również wykazano skuteczność wortioksetyny w krótkoterminowych badaniach z udziałem dorosłych (ogólna średnia różnica względem placebo w całkowitym wyniku w skali MADRS w Tygodniu 6/8 wahała się odpowiednio od 2,8 do 7,3 punktów oraz od 3,6 do 7,3 punktów (analiza MMRM)). W badaniu poświęconym osobom w podeszłym wieku wortioksetyna była również skuteczna u tych pacjentów.

Wykazano także utrzymywanie się działania przeciwdepresyjnego w tej populacji pacjentów w długoterminowym badaniu zapobiegania nawrotom.

Wpływ wortioksetyny na wyniki testu DSST (ang. Digit Symbol Substitution Test), testu UPSA (ang. the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (ocena obiektywna), badania ankietowego PDQ dotyczącego postrzegania deficytów (ang. Perceived Deficits Questionnaire) oraz kwestionariusz oceny funkcjonowania poznawczego i fizycznego (ang. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire).

Skuteczność wortioksetyny (5-20 mg/dobę) u pacjentów z MDD badano w dwóch krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach u dorosłych i w jednym takim badaniu u osób w podeszłym wieku.

Wortioksetyna wykazywała statystycznie znamienny efekt w porównaniu z placebo w teście DSST, mieszczący się w zakresie od Δ= 1,75 (p = 0,019) do 4,26 (p <0,0001) w dwóch badaniach u dorosłych oraz Δ= 2,79 (p = 0,023) w badaniu u osób w podeszłym wieku. W metaanalizie (ANCOVA, LOCF) średniej zmiany od wartości wyjściowej testu DSST prawidłowych symboli we wszystkich 3 badaniach, wortioksetyna różniła się od placebo (p<0,05) ze standaryzowaną wielkością efektu wynoszącą 0,35. Po dostosowaniu do zmiany MADRS całkowity wynik metaanalizy tych samych badań wykazał, że wortioksetyna różniła się od placebo (p<0,05) ze standaryzowaną wielkością efektu wynoszącą 0,24.

W jednym badaniu oceniano wpływ wortioksetyny na zdolności funkcjonalne przy zastosowaniu testu UPSA (ang. the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Wortioksetyna w porównaniu z placebo wykazała statystyczną różnicę, przy czym wynik dla wortioksetyny wynosił 8,0 w porównaniu do wyniku placebo 5,1 (p=0,0003).

W jednym badaniu, wortioksetyna przewyższyła placebo w ocenach subiektywnych, dokonywanych za pomocą badania ankietowego PDQ postrzegania deficytów (ang. Perceived Deficits Questionnaire) z wynikiem -14,6 dla wortioksetyny oraz -10,5 dla placebo (p=0,002). Wortioksetyna nie różniła się od placebo w ocenie subiektywnej, gdy do oceny stosowano kwestionariusz oceny funkcjonowania poznawczego i fizycznego *(ang. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire)* z wynikiem -8,1 punktów dla wortioksetyny w porównaniu do -6,9 dla placebo (p=0,086).

Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania
Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję wortioksetyny analizowano w krótko- i długoterminowych badaniach z zastosowaniem dawek z zakresu 5 do 20 mg/dobę. Informacje o działaniach niepożądanych, patrz punkt 4.8.

Wortioksetyna nie zwiększała częstości występowania bezsenności ani senności w porównaniu z placebo.

W krótko- i długotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dokonano systematycznej oceny potencjalnych objawów odstawienia po nagłym przerwaniu leczenia wortioksetyną. Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy względem placebo w częstości występowania i rodzaju

objawów odstawienia po krótko- (6-12 tygodni) i długotrwałym (24-64 tygodni) leczeniu wortioksetyną.

W krótko- i długotrwałych badaniach klinicznych z wortioksetyną częstość samodzielnie zgłaszanych seksualnych działań niepożądanych była mała i podobna jak w grupie placebo. W badaniach korzystających ze skali ASEX (ang. Arizona Sexual Experience Scale) częstość występowania dysfunkcji seksualnych wynikających z leczenia (TESD) oraz całkowity wynik w skali ASEX wskazywały na brak istotnej różnicy w porównaniu z placebo w występowaniu objawów dysfunkcji seksualnych po zastosowaniu wortioksetyny w dawkach od 5 do 15 mg/dobę. Po zastosowaniu dawki 20 mg/dobę, obserwowano wzrost występowania TESD w porównaniu z placebo (różnica w częstości występowania wyniosła 14,2%; 95% CI [1,4; 27,0]).

Wpływ wortioksetyny na funkcje seksualne oceniano następnie w 8-tygodniowym badaniu porównawczym z escytalopramem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby ze zmienną dawką (n=424) u pacjentów leczonych przez co najmniej 6 tygodni SSRI (cytalopram, paroksetyna lub sertralina), z niskim poziomem objawów depresyjnych (wyjściowy wynik CGI-S $\leq$ 3) i TESD wywołanych przez wcześniejsze leczenie SSRI. Wortioksetyna w dawce 10-20 mg/dobę wywoływała statystycznie znacząco mniej TESD niż escytalopram w dawce 10-20 mg/dobę, co mierzono zmianą całkowitego wyniku CSFQ-14 (2,2 punktu, p=0,013) w 8 tygodniu. Odsetek osób z odpowiedzią nie różnił się istotnie w grupie otrzymującej wortioksetynę (162 (74,7%)) w porównaniu z grupą otrzymującą escytalopram (137 (66,2%)) w 8. tygodniu (OR 1,5 p=0,057). Działanie przeciwdepresyjne utrzymywało się w obu grupach terapeutycznych.

W porównaniu z placebo wortioksetyna nie miała wpływu na masę ciała, częstość akcji serca ani na ciśnienie krwi w krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach oceny czynności wątroby lub nerek.

Wortioksetyna nie wykazywała klinicznie istotnego wpływu na parametry EKG, w tym na odstęp QT, QTc, PR i QRS u pacjentów z MDD. W badaniu z gruntowną oceną QTc u osób zdrowych, którym podawano dawki do 40 mg wortioksetyny na dobę, nie obserwowano tendencji do wydłużenia odstępu QTc.

Dzieci i młodzież
U nastoletnich pacjentów z MDD w wieku od 12 do 17 lat przeprowadzono jedno randomizowane, 8-tygodniowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z grupą otrzymującą czynny lek, dotyczące stosowania stałej dawki. Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres wprowadzający z zastosowaniem placebo prowadzony metodą ślepej próby, z ustandaryzowaną interwencją psychospołeczną (N=777). Jedynie osoby bez odpowiedzi w okresie wprowadzającym zostały poddane randomizacji (N=615). Wortioksetyna w dawce 10 mg/dobę lub 20 mg/dobę nie była istotnie statystycznie lepsza w porównaniu z placebo w odniesieniu do całkowitego wyniku w skali oceny depresji u dzieci (ang. Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R). Czynny lek referencyjny (fluoksetyna 20 mg/dobę) różnił się statystycznie względem placebo w odniesieniu do całkowitego wyniku w skali CDRS-R. Ogólnie rzecz biorąc, profil działań niepożądanych wortioksetyny u młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem częstszych u młodzieży niż u osób dorosłych zdarzeń związanych z bólem brzucha i myślami samobójczymi. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (głównie z powodu myśli samobójczych, nudności i wymiotów) zdarzało się najczęściej u pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 20 mg/dobę (5,6%) w porównaniu z leczonymi wortioksetyną 10 mg/dobę (2,7%), fluoksetyną (3,3%) i placebo (1,3%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej wortioksetynę były nudności, wymioty i bóle głowy. Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano jako zdarzenia niepożądane zarówno podczas 4-tygodniowego okresu

wprowadzającego prowadzonego metodą ślepej próby (placebo 13/777 [1,7%]), jak i podczas 8-tygodniowego okresu leczenia (wortioksetyna 10 mg/dobę 2/147 [1,4%], wortioksetyna 20 mg/dobę 6/161 [3,7%], fluoksetyna 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Myśli i zachowania samobójcze mierzone skalą oceny ciężkości zachowań i myśli samobójczych Uniwersytetu Columbia (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) były podobne w grupach terapeutycznych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań wortioksetyny w ciężkim zaburzeniu depresyjnym u dzieci w wieku poniżej 7 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań wortioksetyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ciężkiego zaburzenia depresyjnego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wortioksetyna jest dobrze, choć powoli wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 7 do 11 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek wynoszących 5, 10 lub 20 mg/dobę średnie wartości C_{max} wyniosły 9 do 33 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosi 75%. Pokarm nie miał wpływu na farmakokinetykę wortioksetyny (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi 2 600 l, co wskazuje na intensywną dystrybucję poza naczynia. Wortioksetyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (98 do 99%), a wiązanie to wydaje się niezależne od stężenia wortioksetyny w osoczu.

Metabolizm

Wortioksetyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, głównie poprzez oksydację katalizowaną przez CYP2D6, a w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9, a następnie sprzęganie z kwasem glukuronowym.

Nie obserwowano hamującego ani indukującego wpływu wortioksetyny w badaniach interakcji typu lek-lek na izoenzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5(patrz punkt 4.5). Wortioksetyna jest słabym substratem i inhibitorem P-gp.

Główny metabolit wortioksetyny jest farmakologicznie nieaktywny.

Eliminacja

Średni okres półtrwania eliminacji i klirens po podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 66 godzin i 33 l/h. Około 2/3 nieaktywnych metabolitów wortioksetyny jest wydalane z moczem, a około 1/3 z kałem. Tylko nieznaczne ilości wortioksetyny są wydalane z kałem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane po około 2 tygodniach.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka wortioksetyny jest liniowa i nie zależy od czasu w zakresie badanych dawek (2,5 do 60 mg/dobę).

Zgodnie z okresem półtrwania, wskaźnik kumulacji wynosi 5 do 6 na podstawie $AUC_{0\text{-}24h}$ po podaniu wielokrotnych dawek od 5 do 20 mg/dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U zdrowych pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat; n=20), narażenie na wortioksetynę wzrosło do 27% (C_{max} i AUC) w porównaniu ze zdrowymi młodymi osobami z grupy kontrolnej (w wieku ≤45 lat) po podaniu wielokrotnych dawek wynoszących 10 mg/dobę. U pacjentów w wieku ≥65 lat jako dawkę początkową należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę 5 mg wortioksetyny raz na dobę (patrz punkt 4.2). Należy jednak zachować ostrożność przepisując lek osobom w podeszłym wieku w dawkach większych niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Po podaniu pojedynczej dawki wortioksetyny zaburzenia czynności nerek oceniane za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta (łagodne, umiarkowane lub ciężkie; n=8 w każdej z grup) spowodowały niewielki wzrost narażenia (do 30%) w porównaniu z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jedynie niewielka część wortioksetyny była usuwana podczas dializy (AUC i C_{max} były odpowiednio o 13% i 27% mniejsze; n=8) po podaniu pojedynczej dawki 10 mg wortioksetyny. Nie ma konieczności dostosowania dawki zależnie od czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Farmakokinetykę u osób (N = 6-8) z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (kryteria, odpowiednio, A, B lub C w skali Child-Pugh) porównano z parametrami u zdrowych ochotników. Zmiany w AUC były mniejsze o mniej niż 10% u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a większe o 10% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany C_{max} były o mniej niż 25% mniejsze we wszystkich grupach. Nie jest wymagana modyfikacja dawki zależnie od czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Typy genów CYP2D6
Stężenie wortioksetyny w osoczu było około dwukrotnie większe u osób ze słabym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 niż u osób z dobrym funkcjonowaniem CYP2D6. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4/2C9 osobom ze słabym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 może spowodować większe narażenie na lek (patrz punkt 4.5).
U osób z ultraszybkim metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 osoczowe stężenie wortioksetyny podawanej w dawce 10 mg/dobę mieściło się w zakresie wartości odnotowanych dla osób z intensywnym metabolizmem po podaniu dawki 5 mg/dobę do 10 mg/dobę.
W zależności od indywidualnej odpowiedzi danego pacjenta na leczenie można rozważyć dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Parametry farmakokinetyczne wortioksetyny u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi po podaniu doustnym dawki od 5 do 20 mg raz na dobę scharakteryzowano, stosując analizy modelu populacyjnego na podstawie danych z badania farmakokinetycznego (7–17 lat) oraz badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (12–17 lat). Parametry farmakokinetyczne wortioksetyny u dzieci i młodzieży były podobne jak u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie wortioksetyny w badaniach toksyczności ogólnej prowadzonych na myszach, szczurach i psach było związane z występowaniem objawów klinicznych głównie związanych z OUN. Należały do nich nadmierne wydzielanie śliny (szczury i psy), rozszerzenie źrenic (psy) oraz dwa epizody drgawek u psów uczestniczących w programie badań toksyczności ogólnej. Ustalono wielkość dawki, po której nie obserwowano drgawek, przyjmując odpowiedni margines bezpieczeństwa wynoszący 5 i biorąc pod uwagę maksymalną zalecaną dawkę terapeutyczną wynoszącą 20 mg/dobę. Działanie toksyczne na narządy docelowe ograniczało się do nerek (szczury) i wątroby (myszy i szczury). Zmiany w nerkach szczurów (zapalenie kłębuszków nerkowych, niedrożność kanalików nerkowych,

obecność kryształków w kanalikach nerkowych) oraz w wątrobie myszy i szczurów (przerost hepatocytów, martwica hepatocytów, hiperplazja przewodów żółciowych, obecność kryształków w przewodach żółciowych) obserwowano po ekspozycji przekraczającej 10-krotnie (myszy) i 2-krotnie (szczury) narażenie występujące u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej wynoszącej 20 mg/dobę. Działania te były głównie związane z właściwym dla gryzoni zatykaniem kanalików nerkowych i przewodów żółciowych przez kryształki powstające w wyniku stosowania wortioksetyny, a ryzyko jego występowania u ludzi uznano za małe.

Wortioksetyna nie miała działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów *in vitro* and *in vivo*.

Na podstawie wyników konwencjonalnych, 2-letnich badań rakotwórczego działania leku na myszy lub szczury uważa się, że stosowanie wortioksetyny nie wiąże się z ryzykiem działania rakotwórczego u ludzi.

Wortioksetyna nie miała wpływu na płodność szczurów, ich sprawność godową, narządy rozrodcze ani na morfologię i ruchliwość nasienia. Wortioksetyna nie działała teratogennie na szczury ani na króliki, obserwowano jednak toksyczne działanie na reprodukcję wyrażające się wpływem na masę płodu i opóźnionym kostnieniem u szczurów po ekspozycji przekraczającej 10-krotnie ekspozycję u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej wynoszącej 20 mg/dobę. Podobne działania obserwowano u królików po subterapeutycznej ekspozycji na lek.

W badaniu w okresie przed- i pourodzeniowym u szczurów, stwierdzono zwiększoną śmiertelność młodych, mniejszy przyrostem masy ciała i opóźniony rozwój potomstwa po podaniu dawek wortioksetyny niepowodujących toksycznego wpływu na matkę oraz przy narażeniu podobnym do tego, jakie występuje u ludzi po podaniu wortioksetyny w dawce 20 mg/dobę (patrz punkt 4.6).

Związki wortioksetyny przenikały do mleka karmiących samic szczura (patrz punkt 4.6).

W badaniach toksyczności prowadzonych na młodych osobnikach szczurów wszystkie działania związane z leczeniem wortioksetyną były zgodne z wynikami odnotowanymi dla osobników dorosłych.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że wortioksetyna może być trwała, ulegać biokumulacji i być toksyczna dla środowiska (ryzyko dla ryb). Jednakże przyjmuje się, że przy zalecanym stosowaniu u pacjenta wortioksetyna stwarza znikome zagrożenie dla środowiska wodnego i lądowego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<u>Brintellix 5 mg tabletki powlekane</u>
Rdzeń tabletki

Mannitol
Mikrokrystaliczna celuloza
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

<u>Brintellix 10 mg tabletki powlekane</u>
Rdzeń tabletki

Mannitol
Mikrokrystaliczna celuloza
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

<u>Brintellix 15 mg tabletki powlekane</u>
Rdzeń tabletki

Mannitol
Mikrokrystaliczna celuloza
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

<u>Brintellix 20 mg tabletki powlekane</u>
Rdzeń tabletki

Mannitol
Mikrokrystaliczna celuloza
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian
Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brintellix 5 mg tabletki powlekane
Blister: Przeźroczysty blister z PVC/PVdC/aluminium.
Opakowania po 14, 28 i 98 tabletek powlekanych.

Blistry perforowane zawierające pojedynczą dawkę: PVC/PVdC/ aluminium.
Opakowania po 56 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 126 (9x14) i 490 (5 x (98 x 1)) tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki wykonany z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).
Opakowania po 100 i 200 tabletek powlekanych.
Brintellix 10 mg tabletki powlekane
Blister: Przeźroczysty blister z PVC/PVdC/aluminium.
Opakowania po 7, 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych.

Blistry perforowane zawierające pojedynczą dawkę: PVC/PVdC/ aluminium.
Opakowania po 56 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 126 (9x14) i 490 (5 x (98 x 1)) tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki wykonany z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).
Opakowania po 100 i 200 tabletek powlekanych.

Brintellix 15 mg tabletki powlekane
Blister: Przeźroczysty blister z PVC/PVdC/aluminium.
Opakowania po 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych.

Blistry perforowane zawierające pojedynczą dawkę: PVC/PVdC/ aluminium.
Opakowania po 56 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 490 (5 x (98 x 1)) tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki wykonany z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).
Opakowania po 100 i 200 tabletek powlekanych.

Brintellix 20 mg tabletki powlekane
Blister: Przeźroczysty blister z PVC/PVdC/aluminium.
Opakowania po 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych.

Blistry perforowane zawierające pojedynczą dawkę: PVC/PVdC/ aluminium.
Opakowania po 56 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 126 (9x14) i 490 (5 x (98 x 1)) tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki wykonany z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).
Opakowania po 100 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Brintellix 5 mg tabletki powlekane
EU/1/13/891/001-007
EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg tabletki powlekane
EU/1/13/891/008-017
EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg tabletki powlekane
EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg tabletki powlekane
EU/1/13/891/027-035
EU/1/13/891/040

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudzień 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.